

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 février 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/014581 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 401/14, C07F 17/00, C09K 11/06,
G01N 33/58, C07D 519/00, C07F 9/58

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/001921

(22) Date de dépôt international : 20 juillet 2004 (20.07.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0309158 25 juillet 2003 (25.07.2003) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75016 Paris (FR). UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG [FR/FR]; 4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg (FR).

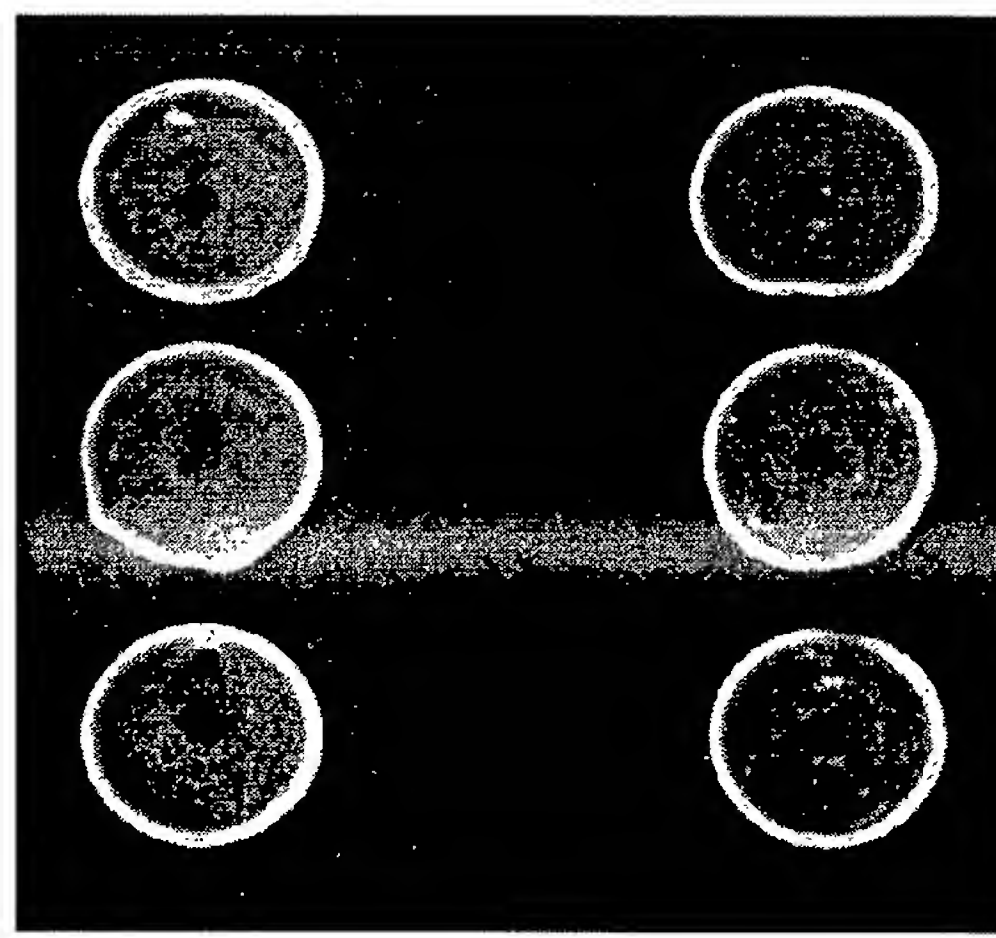
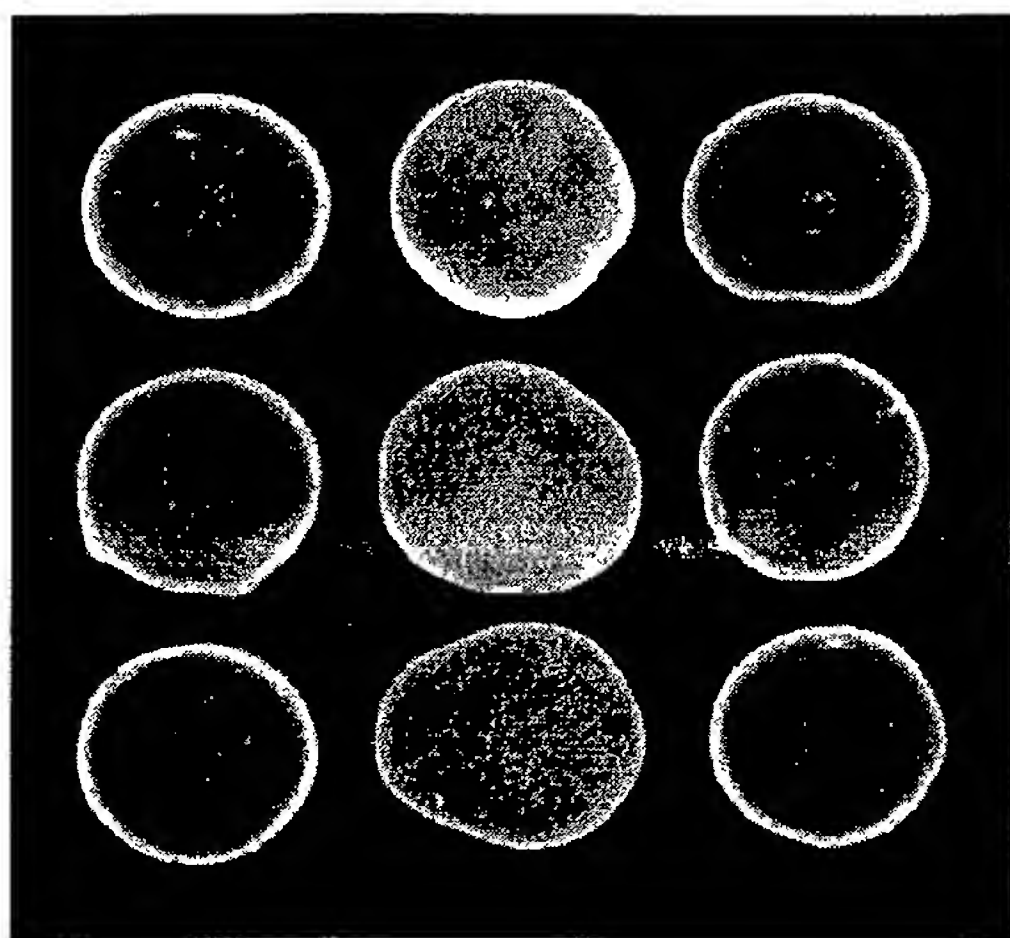
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CHARBONNIERE, Loïc [FR/FR]; 1, Impasse des Tulipes, F-67720 Weyersheim (FR). ZIESSEL, Raymond [FR/FR]; 3, rue des Cailles, F-67400 Souffelweysheim (FR). WEIBEL, Nicolas [FR/FR]; 11, rue Messimy, F-68000 Colmar (FR). RODA, Aldo [IT/IT]; via

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: LANTHANIDE COMPLEXES PREPARATION AND USES THEREOF

(54) Titre : COMPLEXES DE LANTHANIDES, LEUR PREPARATION ET LEURS UTILISATIONS



(57) Abstract: The invention relates to compounds and the complexes formed thereby with a lanthanide and use of the complexes for fluorescence or NMR-imagery marking. The complex comprises an Ln ion and a $R^2 C(X R^1) (R^3) NR^4 R^5$ ligand, where R^1 is a functional group, X is a single bond or a hydrocarbon chain, comprising at least one alkylene or alkenylene group with optionally at least one heteroatom or an arylene, R^2 is an anionic group A^2 , or a C_1 - C_4 alkylene or alkenylene with at least one such group A^2 and optionally comprising at least one heteroatom, R^3 is H or a C_1 - C_5 alkylene or alkenylene, optionally comprising at least one heteroatom and optionally having at least one anionic group A^3 , R^4 is a light-absorbing substituent forming cyclic chelates with Ln and R^5 is a substituent forming cyclic chelates with Ln.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés, les complexes qu'ils forment avec un lanthanide, et l'utilisation des complexes pour le marquage par fluorescence ou l'imagerie par RMN. Le complexe est constitué par un ion Ln et un ligand $R^2 C(X R^1) (R^3) NR^4 R^5$. R^1 est un groupe fonctionnel, X est une simple liaison ou une chaîne hydrocarbonée constituée par au moins un groupe alkylène ou alkénylène comprenant éventuellement au moins un hétéroatome, ou un arylène. R^2 est un groupe anionique A^2 ou un groupe alkylène ou alkénylène en C_1 - C_4 portant au moins un tel groupe A^2

[Suite sur la page suivante]

WO 2005/014581 A3



Saragossa 18, I-40123 Bologna (IT). **GUARDIGLI, Massimo** [IT/IT]; via Sauro Babini 98, I-48010 Roncal-
ceci (IT).

(74) **Mandataires : SUEUR?, Yvette?** etc.; 109, boulevard
Haussmann, F-75008 Paris (FR).

(81) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(88) **Date de publication du rapport de recherche
internationale:**

31 mars 2005

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

et comprenant éventuellement au moins un hétéroatome. R³ est H ou un groupe alkylène ou alkénylène en C₁-C₅ contenant éventuelle-
ment au moins un hétéroatome, et portant éventuellement au moins un groupe anionique A³. R⁴ est un substituant ayant des propriétés
d'absorption de lumière et formant des cycles chélates avec Ln. R⁵ est un substituant formant des cycles chélates avec Ln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 C07F17/00 C09K11/06 G01N33/58 C07D519/00
C07F9/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07F C09K G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 493 745 A (DOJINDO LABORATORIES; MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 8 July 1992 (1992-07-08) Revendications; formule (A); composés g, p, v, gamma; fig. 1-19 -----	1-32
X	US 6 509 324 B1 (ANELLI PIER LUCIO ET AL) 21 January 2003 (2003-01-21) Revendications; Formules (I)-(IV); composé 3; exemple 3 -----	1-32
X	US 5 559 214 A (DELECKI ET AL) 24 September 1996 (1996-09-24) formule I; composés 18a-c, 19 a-f, 20-23, 26, 28, 59-60 ----- -/-	1-32

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 February 2005

Date of mailing of the international search report

17/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kirsch, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 2004/001921

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 770 610 A (WALLAC OY ; RODRIGUEZ UBIS JUAN CARLOS (ES)) 2 May 1997 (1997-05-02) Revendications; composés 30-36, 40-43 -----	1-32
X	US 5 216 134 A (KWIATKOWSKI MAREK ET AL) 1 June 1993 (1993-06-01) Composés (74)-(75), (82)-(83); Schémas 6, 15-16 -----	1-32
X	US 5 892 029 A (XU JIDE ET AL) 6 April 1999 (1999-04-06) Formule 16; col. 30, l. 1-13 -----	1-32
X	EP 0 649 020 A (WALLAC OY) 19 April 1995 (1995-04-19) Revendications; composés 24-25; exemples; fig. 1 -----	1-32
Y	WO 02/059097 A1 (LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A; BALLESTEROS GARCIA, PALOMA; CERD) 1 August 2002 (2002-08-01) Revendications; formule A; exemples -----	1-32
Y	US 2002/090342 A1 (LIU SHUANG) 11 July 2002 (2002-07-11) Revendications; formules; exemples I-IV -----	1-32
P,X	N. WEIBEL ET AL.: "Engineering of Highly Luminescent Lanthanide Tags Suitable for Protein Labeling and Time-Resolved Luminescence Imaging" J. AM. CHEM. SOC., vol. 126, 2004, pages 4888-4896, XP002315969 the whole document -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/001921

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0493745	A	08-07-1992	AU 642324 B2	14-10-1993
			AU 8993191 A	25-06-1992
			CA 2058220 A1	22-06-1992
			EP 0493745 A1	08-07-1992
			US 5262526 A	16-11-1993
			JP 4244085 A	01-09-1992
US 6509324	B1	16-01-2003	IT MI992656 A1	21-06-2001
			AU 3014801 A	03-07-2001
			WO 0146207 A1	28-06-2001
			EP 1155023 A1	21-11-2001
			JP 2003518131 T	03-06-2003
			US 2003013859 A1	16-01-2003
US 5559214	A	24-09-1996	US 6248870 B1	19-06-2001
			US 5817774 A	06-10-1998
EP 0770610	A	02-05-1997	US 5859215 A	12-01-1999
			EP 0770610 A1	02-05-1997
US 5216134	A	01-06-1993	NONE	
US 5892029	A	06-04-1999	US 5624901 A	29-04-1997
EP 0649020	A	19-04-1995	US 5457186 A	10-10-1995
			EP 0649020 A1	19-04-1995
WO 02059097	A1	01-08-2002	ES 2172461 A1	16-09-2002
US 2002090342	A1	11-07-2002	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Demande Internationale No
 PCT/FR2004/001 921

 A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 7 C07D401/14 C07F17/00 C09K11/06 G01N33/58 C07D519/00
 C07F9/58

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07F C09K G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 493 745 A (DOJINDO LABORATORIES; MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 8 juillet 1992 (1992-07-08) Revendications; formule (A); composés g, p, v, gamma; fig. 1-19 -----	1-32
X	US 6 509 324 B1 (ANELLI PIER LUCIO ET AL) 21 janvier 2003 (2003-01-21) Revendications; Formules (I)-(IV); composé 3; exemple 3 -----	1-32
X	US 5 559 214 A (DELECKI ET AL) 24 septembre 1996 (1996-09-24) formule I; composés 18a-c, 19 a-f, 20-23, 26, 28, 59-60 ----- -/-	1-32

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 février 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/02/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kirsch, C

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 770 610 A (WALLAC OY ; RODRIGUEZ UBIS JUAN CARLOS (ES)) 2 mai 1997 (1997-05-02) Revendications; composés 30-36, 40-43 -----	1-32
X	US 5 216 134 A (KWIATKOWSKI MAREK ET AL) 1 juin 1993 (1993-06-01) Composés (74)-(75), (82)-(83); Schémas 6, 15-16 -----	1-32
X	US 5 892 029 A (XU JIDE ET AL) 6 avril 1999 (1999-04-06) Formule 16; col. 30, l. 1-13 -----	1-32
X	EP 0 649 020 A (WALLAC OY) 19 avril 1995 (1995-04-19) Revendications; composés 24-25; exemples; fig. 1 -----	1-32
Y	WO 02/059097 A1 (LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A; BALLESTEROS GARCIA, PALOMA; CERD) 1 août 2002 (2002-08-01) Revendications; formule A; exemples -----	1-32
Y	US 2002/090342 A1 (LIU SHUANG) 11 juillet 2002 (2002-07-11) Revendications; formules; exemples I-IV -----	1-32
P,X	N. WEIBEL ET AL.: "Engineering of Highly Luminescent Lanthanide Tags Suitable for Protein Labeling and Time-Resolved Luminescence Imaging" J. AM. CHEM. SOC., vol. 126, 2004, pages 4888-4896, XP002315969 le document en entier -----	1-32

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dep. de Internationale No

PCT/FR2004/001921

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0493745	A	08-07-1992	AU 642324 B2	14-10-1993
			AU 8993191 A	25-06-1992
			CA 2058220 A1	22-06-1992
			EP 0493745 A1	08-07-1992
			US 5262526 A	16-11-1993
			JP 4244085 A	01-09-1992
US 6509324	B1	16-01-2003	IT MI992656 A1	21-06-2001
			AU 3014801 A	03-07-2001
			WO 0146207 A1	28-06-2001
			EP 1155023 A1	21-11-2001
			JP 2003518131 T	03-06-2003
			US 2003013859 A1	16-01-2003
US 5559214	A	24-09-1996	US 6248870 B1	19-06-2001
			US 5817774 A	06-10-1998
EP 0770610	A	02-05-1997	US 5859215 A	12-01-1999
			EP 0770610 A1	02-05-1997
US 5216134	A	01-06-1993	AUCUN	
US 5892029	A	06-04-1999	US 5624901 A	29-04-1997
EP 0649020	A	19-04-1995	US 5457186 A	10-10-1995
			EP 0649020 A1	19-04-1995
WO 02059097	A1	01-08-2002	ES 2172461 A1	16-09-2002
US 2002090342	A1	11-07-2002	AUCUN	